

2. Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B., Berry M.J., Larsen P.R. *Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodiodinases*. In: *Endocr.Rev.*, 2002, 23, p. 38-39.
3. Bronssole C., Steineur M.P., Bailly F., Youlim F., Trepo C. *Hepatitis C virus infection and thyroid diseases*. In: *Rev. Med. Intern.*, 1999, 20 (9), p. 766-773.
4. Esteban J.I., Saulea S., Quer J. *The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe*. In: *J. of Hepatol.*, 2008, p. 148-162.
5. Galossi A., Guarisco R., Bellis L., Puoti C. *Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection*. In: *J. Gastrointest. Liver. Dis.*, 2006, 16 (1), p. 65-73.
6. Greg K. *Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review*. In: *Altern. Ed. Rev.*, 2000, 5(4), p.306-333.
7. Huang M.J., Tsai S.L., Huang B.G., Sheen I.S., Yeh C.T., Liaw Y.F. *Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study*. In: *Clin. Endocrinol.*, 1999, 50, p. 503-509.
8. Lavan Chy D. *The global burden of hepatitis C*. In: *liver International*, 2010, 29, p. 74-81.

Rezumat

Prin metode clinice și de laborator au fost investigați 127 de pacienți cu hepatită cronică virală C, cu determinarea stării funcționale a glandei tiroide. Lot-martor a inclus 30 de persoane sănătoase. Faza infecției virale a fost apreciată prin testarea încărcăturii virale în sânge (PCR). Disfuncția tiroidiană s-a depistat la 41.73% din pacienți, inclusiv hiperfuncția – la 22.83% și hipotireoidia – la 18.90%. Anticorpi față de tireoperoxidază (TPO) au fost decelați în 40.15% cazuri, față de tireoglobulină – în 18.89%. A fost stabilită influența fazei infecției virale (replicare) asupra creșterii nivelului T_3 și T_4 , detectare mai frecventă a anticorpilor antitireoperoxidază. A fost depistată dependența dintre activitatea procesului hepatic și funcția glandei tiroide.

Summary

It was done a comprehensive clinical-laboratory examination of 127 patients with chronic hepatitis HCV with a detailed assessment of functional state of thyroid gland. 30 healthy people served as a control group. To characterize the viral infection phase we determined the concentration of virus in blood (PCR), a set of liver enzymes. Thyroid dysfunction was found in 41.73%, including its hyperfunction – 22.83%, and hypothyroidism in 18.90%. Presence of antibodies to thyroid peroxidase (TPO) was detected in 40.15% and to thyroglobulin in 18.89%. The levels of T_3 and T_4 in HCV replication phase where higher in comparison to latent phase and more often appeared antibodies to TPO. It was established the dependence of the liver process activity and the functional state of thyroid gland.

Резюме

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 127 больных с хроническим HCV гепати-

том с оценкой функционального состояния щитовидной железы. Контролем послужили 30 здоровых лиц. Для характеристики фазы вирусной инфекции и состояния печени определяли концентрацию вируса в крови (метод ПЦР) и комплекс печеночных проб. Дисфункция щитовидной железы выявлена в 41,73% случаев, в том числе гиперфункция – 22,83% и гипотиреоз – 18,90%. Наличие антител к тиреопероксидазе (ТПО) обнаружено в 40,15% и к тиреоглобулину – в 18,89% случаев, что свидетельствует о наличии аутоиммунных изменений в щитовидной железе. В фазе репликации HCV уровень T_3 , T_4 выше, чем в латентном периоде и чаще выявляются антитела к ТПО. Установлена зависимость активности печеночного процесса от функционального состояния щитовидной железы.

ANTITROMBINA III ȘI PROTEINA C LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Lucia Cobâlțean, asist. univ.
USMF „Nicolae Testemițanu”

Pentru menținerea hemostazei normale este importantă optimizarea echilibrului dintre stimulanti și inhibitorii procesului de coagulare. Calitatea acestui proces în mare măsură depinde de funcția hepatică, deoarece majoritatea factorilor de coagulare sunt sintetizați de celulele parenchimale ale ficatului, iar sistemul reticuloendotelial hepatic joacă un rol important în asigurarea clearanțului și activității acestor produse. Gradul modificărilor din sistemul de coagulare depinde de nivelul afectării funcției hepatice. Patologiile hepatocelulare acute sau cronice pot cauza scăderea factorilor de coagulare dependenți de vitamina K: protrombina; factorii VII, IX, X, precum și proteinele C și S, pe când unii parametri se pot menține în limitele normei timp îndelungat. Pacienții cu insuficiență hepatică uneori pot manifesta și insuficiența întregului spectru al factorilor de coagulare, cu dezvoltarea ulterioară a coagulării intravasculare diseminate [14].

Patologiile hepatice sunt pe larg răspândite pe întreg globul pământesc și în ultimele decenii au o tendință de creștere evidentă a nivelului afectării în populație. Cele mai frecvente cauze de afectare a ficatului sunt virusurile cu tropism față de celula hepatică, precum și alcoolul. Este în creștere numărul persoanelor infectate cu virusurile B și C, astfel crescând și numărul pacienților cirofici cu această etiologie. Influența alcoolului asupra ficatului este știută încă de pe timpul lui Vesalius, iar mai târziu a fost demonstrată prin studii anatomo-clinice. Este determinat că

printre persoanele ce fac abuz sistematic de alcool, frecvența cirozei hepatice este de 7 ori mai mare decât la nebăutori [1; 2].

Anticoagulanții fiziologici sunt factori importanți în menținerea homeostazei sistemului de coagulare. La pacienții cu afecțiuni hepatice are loc modificarea acestor parametri, deoarece ei sunt sintetizați de ficat. Antitrombina III (AT III) este sintetizată de ficat, dar o parte se mai sintetizează în megacariocite și endoteliu. În patologiile hepatice acute, de obicei, antitrombina III este în limitele normei [4]. În ciroza hepatică nivelul AT III poate fi redus din două cauze: posibil, reducerea sintezei, precum și alterarea fluxului transcapilar [3].

Proteina C este un anticoagulant care, de asemenea, este sintetizat de ficat și este dependent de concentrația vitaminei K. Acest indice poate fi scăzut la pacienții cu ciroză hepatică, dar normalizarea lui are loc practic odată cu indicele protrombinic [7, 12].

Este interesant studiul parametrilor anticoagulanților fiziologici la pacienții cu ciroză hepatică, precum și aprecierea lor în funcție de stadiul bolii. De asemenea, ne-am propus studiul acestor indici în funcție de tratamentul aplicat, pentru a aprecia gradul de influență a tratamentului inițiat asupra parametrilor anticoagulanților fiziologici.

Scopul studiului: aprecierea parametrilor antitrombinei III și proteinei C la pacienții cu ciroză hepatică, în funcție de stadiul bolii, precum și estimarea lor în funcție de tratamentul aplicat.

Sarcinile studiului:

- Determinarea nivelului antitrombinei III la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii.
- Determinarea proteinei C la pacienții cu ciroză hepatică în diferit stadiu al bolii.
- Aprecierea parametrilor antitrombinei III după tratamentul aplicat.
- Estimarea valorilor proteinei C în funcție de tratamentul indicat.

Material și metode. Lotul de studiu a fost alcătuit de 116 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie și în diferit stadiu al bolii, care s-au internat consecutiv în secția de hepatologie a Spitalului Clinic Republican. Au fost excluși din studiu pacienții cu splenectomie și cei cu tromboză a venei splenice sau lienale. Sarcinile stabilite au fost aplicate la 61 bărbați și 55 femei cu vârsta medie de $50,3 \pm 0,7$ ani.

Lotul-martor a fost reprezentat de 25 de persoane practic sănătoase, în lipsa unei patologii acute sau cronice hepatice în anamneză sau a unei oarecare patologii cronice.

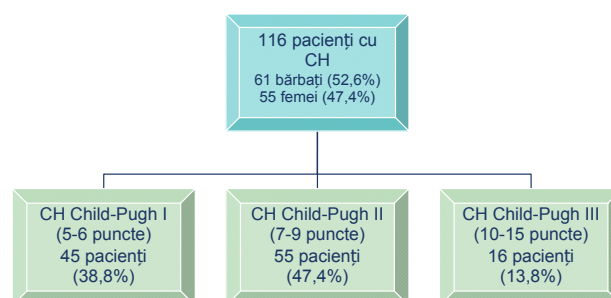
S-au efectuat: investigarea sindroamelor de bază în cadrul CH: citolitic (ALT, AST), de colestază (fos-

fataza alcalină, bilirubina, gama-GTP), de insuficiență a funcției de sinteză (albumina serică, indicele protrombinic, timpul protrombinic); markerilor virusurilor hepatice: HBsAg, anti-HBsAg, anti-Hbcor sumar, anti-HCV, anti-Delta, în scopul precizării etiologiei; la pacienții cu abuz de alcool în anamneză, în scopul confirmării a fost aplicată anchetarea conform chestionarului CAGE.

Ecografia organelor cavității abdominale, eco-Doppler a vaselor sistemului portal, FEGDS sau R-grafia esofagului și a stomacului, scintigrafia hepatică au fost efectuate în scopul determinării diagnosticului, aprecierii etiologiei și stabilirii stadiului patologiei conform clasificării Child-Pugh. Anticoagulanții fiziologici: antitrombina III a fost apreciată folosind testul ReaKlot-AT III (HPIO „PEHAM”, Moscova), metoda U. Abildgaard (norma 80-120%), activitatea proteinei C (PC) a fost evaluată prin metoda optică cu ajutorul substratului cromogen (norma 70-130%).

Pentru analiza materialului s-a folosit programul de statistică, versiunea 6.0, și anume metoda nonparametrică. Loturile studiate au fost găsite omogene și permit analiza lor statistică.

Rezultatele obținute. Analizând materialul clinic colectat, am elaborat următorul design al studiului:



La toți pacienții au fost apreciate valorile antitrombinei III și a proteinei C.

Tabelul 1

Valorile anticoagulanților fiziologici în funcție de stadiul cirozei hepatice

Indicele	CH st. A (45 p)	CH st. B (55 p)	CH st. C (16 p)	Lotul martor (25 persoane)	P
Antitrombina III	91,9±2,8	89,3±2,7	73,1±1,9	101,9±1,9	p<0,001
Proteina C	58,8±3,0	54,5±1,9	51,7±3,4	97,5±2,7	p<0,001

Analizând datele obținute, putem observa o scădere atât a nivelului antitrombinei III, cât și a proteinei C, care reprezintă o deviere statistic veridică față de lotul-martor ($p<0,001$). Comparând cu normele expuse în seturile utilizate pentru testare, se observă că antitrombina III prezintă deviere doar la pacienții cu

ciroză Child-Pugh C, pe când proteina C are nivelul scăzut chiar de la stadiul Child-Pugh A.

În funcție de tratamentul aplicat, lotul de studiu a fost divizat în trei grupuri:

I - pacienți la care în afară de tratamentul de bază s-a utilizat plasmă proaspăt congelată;

II - pacienți la care în tratament a fost folosită sol. pentoxifilină;

III - bolnavi la care s-a aplicat tratamentul de bază, exceptând plasma proaspăt congelată și sol. pentoxifilină.

La toți pacienții au fost evaluați indicii hemostazei primare până la tratament și după 10 zile de tratament în staționar.

Tabelul 2

Anticoagulanții fiziologici

Loturile de studiu	AT III (inițial)	AT III (după trat.)	Proteina C (inițial)	Proteina C (după trat.)
I lot 62p (53,4%)	80,3±2,5	80,5±2,2*	54,4±1,7	56,2±1,6*
II lot 24p (20,7%)	95,6±3,8	92,3 ±3,1*	60,7±3,8	62,9±2,9*
III lot 30p (25,9%)	96,9±3,4	92,1±3,1*	52,0±3,4	54,4±3,0*
Lotul martor	101,9±1,9	-	97,5± 2,7	-
Valorile p	p<0,001	p>0,05	p<0,001	p>0,05

Notă: * p>0,05- compararea valorilor studiate până și după tratamentul aplicat.

Estimând datele expuse în tabelul 2, se observă o diferență statistic veridică a parametrilor anticoagulanților fiziologici față de lotul-martor ($p<0,001$), pe când analizând aceleași date în loturile de studiu și comparând parametrii până și după tratamentul aplicat, nu se remarcă vreo diferență semnificativă ($p>0,05$).

Discuții. În cadrul studiului dat au fost analizați parametrii anticoagulanților fiziologici antitrombina III și proteina C la pacienții cu ciroză hepatică, evidențiind modificările lor în funcție de stadiul bolii față de lotul-martor. S-a observat că valorile proteinei C sunt mai scăzute la acești pacienți față de valorile antitrombinei III, probabil din cauza că antitrombina III mai este sintetizată în megacariocite și endoteliu.

Conform datelor literaturii analizate, de obicei proteina C este un indice mai sensibil la pacienții cu ciroză hepatică decât antitrombina III, care se poate menține mai mult timp în limitele valorilor normale [3]. Proteina C, însă, scade chiar în stadiile inițiale de boală, iar la regresarea procesului poate reveni la valori normale chiar înaintea restabilirii timpului protrombinic. Astfel, am putea presupune că este un marker timpuriu de evaluare a procesului patologic [8,

9-11]. Unele studii, însă, arată că valorile antitrombinei III și proteinei C suferă modificări egale în funcție de stadiul bolii [12, 13].

Analizând parametrii antitrombinei III și a proteinei C în funcție de tratamentul aplicat, nu putem menționa vreo influență puternică a unor factori terapeuțiici asupra valorilor anticoagulanților fiziologici. Sunt cunoscute metode de corecție a coagulopatiilor la pacienții cu ciroză hepatică prin concentrate de vitamina K, dar ele sunt utile la bolnavii cu malnutriție, la cei ce urmează un tratament antibacterian sau pacienții ce suportă proceduri invazive frecvente [5]. Infuzia de plasmă proaspăt congelată, de obicei, are un efect benefic asupra parametrilor coagulării. Influența asupra factorilor de coagulare este evidentă la pacienții ce au infuzat 6 doze de plasmă sau mai mult [6], probabil din cauza că în studiul nostru dozele utilizate au fost mai mici, valorile antitrombinei III și proteinei C au marcat o deviere atât de modestă față de parametrii inițiali.

Concluzii:

Antitrombina III este în scădere la pacienții cu ciroză hepatică și are tendință de progresie odată cu avansarea patologiei, prezentând o diferență statistic veridică față de lotul-martor ($p<0,001$).

Proteina C are un nivel scăzut la pacienții cu ciroză hepatică, fiind mai jos de normă chiar în stadiile inițiale de boală, marcând o diferență statistic veridică, comparativ cu lotul de control ($p<0,001$).

Proteina C este mai sensibilă decât antitrombina III și poate servi ca marker timpuriu de evoluție a bolii.

În aspect terapeutic nu s-a evidențiat un program de tratament cu influență semnificativă asupra antitrombinei III și proteinei C, probabil din cauza utilizării unei cantități mai mici de plasmă proaspăt congelată în grupul respectiv de studiu.

Bibliografie selectivă

1. Constantin Babiuc, Vlada-Tatiana Dumbrava. *Medicina internă*, vol. II, Chișinău, 2007.
2. Dumbrava V-T. *Hepatologie. Ghid practic național*. Chișinău, 2005.
3. Al Ghumlas A.K., Abdel Gader G., Al Faleh F.Z. *Haemostatic abnormalities in liver disease: could some haemostatic tests be useful as liver function tests?* In: Blood Coagul. Fibrinolysis, 2005, 16(5), p. 329-335.
4. Schiff Leon and Eugen R. Schiff. *Hemostatic disorders in Live Disease*. Diseases of the liver, seventh edition. Philadelphia, 1993, p. 1061-1076.
5. Blonski W., Siropaides T., Reddy K.R. *Coagulopathy in liver disease*. In: Curr. Treat Options Gastroenterol., 2007, 10(6), p. 464-473.
6. Youssef W.I., Salazar F., Dasarathy S., Beddow T., *Role of fresh frozen plasma infuzion in correction of*

coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. In: Am. J. Gastroenterol. 2003, 98(6), p. 1391-1394.

7. Kaul V. V., Munoz S. Z., *Coagulopathy of Liver Disease.* In: Curr. Treat Options Gastroenterol., 2000, 3(6), p. 433-438.

8. Gursoy S., Başcov M., Torun, Yurci A., Soyuer I., *Importance of anticoagulant proteins in chronic liver disease.* In: Turk. J. Gastroenterol., 2005, 16(3), p. 129-133.

9. Raya-Sanches J.M., Gonzales-Reimers E., Rodriguez-Martin J.M. et al. *Coagulation inhibitors in alcoholic liver cirrhosis.* In: Alcohol, 1998, 15, p. 19-23.

10. Bell H., Odegaard O.R., Andersson T et al. *Protein C in patients with alcoholic cirrhosis and other liver diseases.* In: J. Hepatol., 1992, 14(2-3), p. 163-167.

11. Kloczko J., Mian M., Wojtukiewicz M.Z. et al. *Plasma protein C as a marker of hepatocellular damage in alcoholic liver diseases.* In: Haemostasis, 1992, 22, p. 340-344.

12. Vigano S., Mannucci P.M., Rumi M.G. et al., *The significance of protein C antigen in acute and chronic liver biliary disease.* In: Am. J. Clin. Pathol., 1985, 84, p. 454.

13. Rak K. *Thrombosis promoting changes in chronic liver diseases.* In: Folia Haematol., 1988, 114(3), p. 333-339.

14. Mammen E.F., *Coagulation abnormalities in liver disease.* In: Hematol. Oncol. Clin. North. Am., 1992, 6(6), p. 1247-1257.

15.

Rezumat

În studiu au fost incluși 116 pacienți cu ciroză hepatică în diferit stadiu al bolii: 61 de bărbați și 55 de femei cu vârsta medie de $50,3 \pm 0,7$ ani. Pacienții au fost divizați în 3 grupuri, în funcție de clasificarea Child-Pugh a cirozei hepatice, și în 3 grupuri în funcție de tratamentul aplicat. Au fost estimați și comparați parametrii antitrombinei III și proteinei C la toți pacienții. S-au înregistrat diferențe semnificative în grupuri conform stadiului bolii și în lotul de control, și unele diferențe ale parametrilor în funcție de tratamentul aplicat.

Summary

We have studied 116 patients with liver cirrhosis in different stages of the disease. There were 61 men and 55 women with mean age $50,3 \pm 0,7$. These patients were divided into 3 groups depending on the Child-Pugh classification and 3 groups depending on the treatment. We have to measured and compared antithrombin III and protein C values in different groups. The parameters were compared between patient groups and healthy controls. There were registered significant differences of antithrombin III and protein C parameters between groups depending on the stage of disease and some differences depending on the treatment.

Резюме

Было обследовано 116 больных с циррозом печени на разных стадиях заболевания, 55 женщин и 61 мужчин, средний возраст $50,3 \pm 0,7$. Пациенты

были разделены на три группы в зависимости от классификации цирроза по Child-Pugh и в зависимости от лечения тоже было обследовано три группы. Мы определили значения антитромбина III и протеина C у обследуемых больных. Были выявлены значительные статистические различия в обследуемых группах по сравнению с группой контроля и обнаружены некоторые изменения в зависимости от назначенного лечения.

BOLILE CRONICE DIFUZE ALE FICATULUI ȘI HORMONII SEXUALI

Iulianna Lupașco, doctor în medicină,
conferențiar-cercetător
USMF „Nicolae Testemițanu”

Ficatul participă la asigurarea și reglarea diverselor tipuri de metabolism: glucidic, lipidic, proteic, vitaminic, al mineralelor. Ficatul asigură procesele de formare și secreție a bilei, de dezintoxicare, participă în reglarea proceselor de creștere și dezvoltare a organismului, în menținerea funcțiilor sexuale normale și a răspunsului imunologic adecvat [1]. Toate aceste funcții hepatice se realizează cu implicarea hormonilor produși de glandele endocrine. Este bine cunoscut faptul că sinteza și secreția majorității hormonilor se inițiază prin acțiunea semnalelor stimulatorie sau inhibitoare asupra zonelor hipotalamice [1, 2].

Activitatea secretorie a celulelor hormonale depinde de sensibilitatea lor individuală față de peptidele hipotalamice (releasing-factors), dar și de starea funcțională a ficatului. Selectivitatea înaltă prin care hipofiza secretă anumiți hormoni (foliculostimulant, luteinizant, somatotrop, tireotrop, adrenocorticotrop, prolactina) este determinată de complexitatea semnalelor neuromorale și se realizează în condițiile funcționării adecvate a sistemelor enzimatică ale ficatului. Hormonii sintetizați de glandele-țintă endocrine (hormonii steroizi sexuali, tiroidieni, glucocorticoizii) participă la reglarea sintezei hormonilor tropici omonimi prin mecanisme feedback. Această legătură poate avea punctul de conexiune situat în hipofiză sau la nivelul hipotalamusului și poate fi dereglată în patologia hepatică [3].

Hormonii sexuali feminini. Reglarea eliberării gonadoliberinei (GL) comportă mecanisme complexe, la femei GL este responsabilă de secreția hormonilor luteinizant (HL) și foliculostimulant (HFS). Pe parcursul unei etape a ciclului menstrual estrogenii stimulează producerea GL și măresc sensibilitatea gonadotropinelor față de GL. La altă etapă a ciclului